

ФАРМАКОЛОГИЯ ИНДОЛОХИНОЛИЗИДИНОВ. I. ВЛИЯНИЕ
НА РЕАКТИВНОСТЬ СТРУКТУР ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ
СИСТЕМЫ, ВОЗБУЖДАЕМЫХ СЕРОТОНИНОМ
И НОРАДРЕНАЛИНОМ

Р. Р. САФРАЗБЕКЯН, Э. М. АРЗАНУНЦ, Н. М. САВЕЛЬЕВА

Изучалось общее действие 3-х соединений октагидроиндола (2,3-а) хинолизинового ряда при интравентрикулярном введении мышам, а также влияние этих соединений на реактивность структур центральной нервной системы, возбуждаемых серотонином и норадреналином. Выявлена зависимость фармакологической активности от химического строения. Наиболее эффективны соединения с ангулярным CH_3 радикалом.

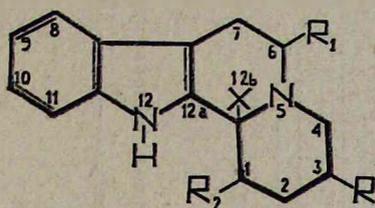
В поисках новых психофармакологических средств в ИТОХ АН АрмССР синтезирован ряд 1,2,3,4,6,7,12, 12 b-актагидроиндола (2,3-а) хинолизинов [1, 2], строение которых представлено в табл. 1. В литературе имеются отдельные сообщения об угнетающем действии соединений 2,3-а хинолизинового ряда на центральную нервную систему [3—5].

Результаты фармакологического исследования индолохинолизинов показали, что 3-алкил 12 b-метил октагидроиндола (2,3-а) хинолизины (табл. 1, соединения 1-5,9) обладают резерпиноподобным действием [6—8]. Действие 3-алкил-6,12 b-диметил (соединения 6-8,10, табл. 1), а также 6-алкил 12 b-фенил индолохинолизинов (соединения 11, 12) выражено значительно слабее. Наиболее эффективными из изученных препаратов являются три соединения с ангулярным (12b) CH_3 радикалом: незамещенный индолохинолизидин, индолохинолизидин с CH_3 у C_3 и соединение с CH_3 у C_6 . Эти соединения, подобно резерпину, угнетают спонтанную двигательную активность, обладают каталептогенным и гипотермическим действием и вызывают блефароптоз. Характерные эффекты индолохинолизинов развиваются после системного, а также интравентрикулярного введений животным.

В настоящем сообщении представлено действие соединений 1, 2 и 6 (условное название—индохины 1, 2 и 6 соответственно), вводимых интравентрикулярно, и их влияние на реактивность структур центральной нервной системы, возбуждаемых 5-ОТ и НА.

Материал и методика. Опыты поставлены на белых мышах обоего пола, массой 20—22 г. В каждую группу взято по 10—20 мышей. Для интравентрикулярного введения использован метод Хелея и Мак Кормика [9]. С целью изучения влияния на поведение и температуру животных индохины 1, 2 и 6 вводили в боковые желудочки

Строение замещенных индолохинолизидинов



№ препара- тов	X	R	R ₁	R ₂
1	CH ₃	H	H	H
2	CH ₃	H	CH ₃	H
3	CH ₃	H	C ₂ H ₅	H
4	CH ₃	H	C ₃ H ₇	H
5	CH ₃	H	C ₄ H ₉	H
6	CH ₃	CH ₃	H	H
7	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	H
8	CH ₃	CH ₃	C ₃ H ₇	H
9	CH ₃	H	H	CH ₃
10	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃
11	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H
12	C ₆ H ₅	CH ₃	H	H

мозга мышей по 10 мкг в 3 мкл раствора. Для изучения влияния на реактивность аминэргических структур центральной нервной системы препараты вводили подкожно по 5 мг/кг за 1 час до интравентрикулярной инъекции серотонина (5-ОТ) в дозе 80 мкг в 6 мкл или норадреналина (НА)—20 мкг в 3 мкл. Контрольные животные получали физиологический раствор.

Наличие катаlepsии определяли, используя тесты «удерживание на перекладинах» высотой 3 и 6 см и «удерживание на вертикальной сетке» по методу Симона и соавторов [10]. Отмечали изменения поведения и кожной температуры [3]. Все показатели регистрировали до и спустя 1/4, 1/2, 1, 3, 5 и 24 часа после интравентрикулярной инъекции препаратов или аминов.

Результаты и обсуждение. Индохины 1, 2 и 6, введенные в боковые желудочки мозга мышей, вызывают слабый блефароптоз, угнетение спонтанной двигательной активности, катаlepsию (3 см и 6 см) и гипотермию. Эти эффекты наиболее выражены после инъекции индохина 2. Как видно из рис. 1 (вверху), каталептогенное действие индохина 2 длится 5 час., а максимальное понижение температуры отмечено в течение 2 час. Действие индохинов 1 и 6 выражено слабее.

Интравентрикулярное введение НА вызывает у мышей в течение 5 час. состояние катаlepsии (3 и 6 см, сетка). Одновременно отмечено значительное (на 3,5°) понижение температуры животных. Предварительное введение индохина 1 препятствует развитию катаlepsии на перекладине 6 см ($p < 0,01$), полностью устраняет эффект на сетке ($p < 0,05$) в течение всего периода наблюдения и противодействует развитию гипотермии (рис. 2).

Индохин 1 не оказывает влияния на гипотермию, блефароптоз и угнетение двигательной активности, развивающиеся у мышей после интравентрикулярной инъекции 5-ОТ.

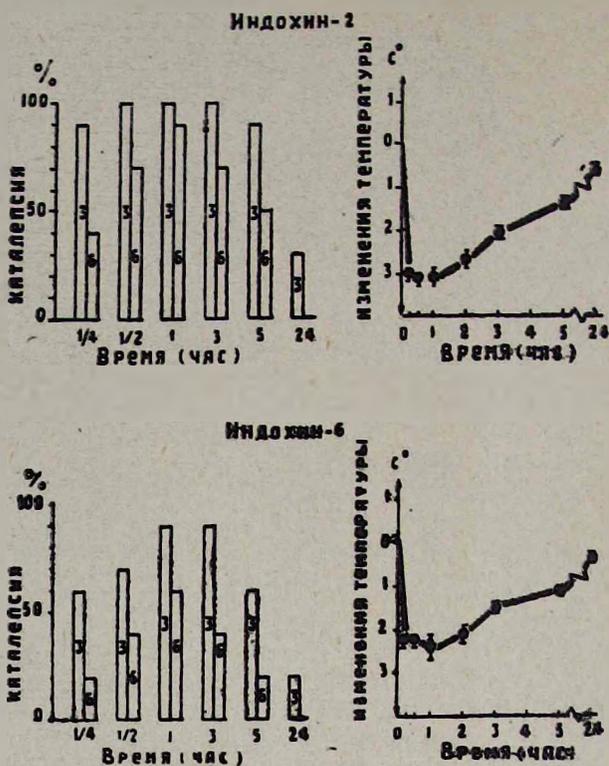


Рис. 1. Каталептогенное и гипотермическое действие индохинов 2 и 6, введенных мышам интравентрикулярно по 10 мкг. Цифрами в столбцах отмечена катаlepsия на перекладинах высотой 3 и 6 см. В процентах—число мышей, у которых наблюдали данный вид катаlepsии.

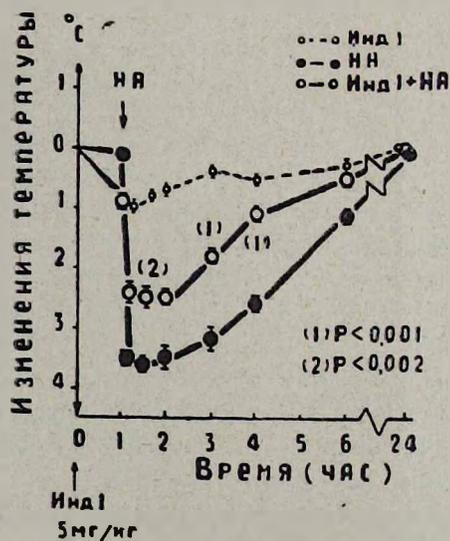


Рис. 2. Влияние индохина 1 на гипотермическое действие норадреналина.

Индохин 2 не влияет на эффекты НА. Подкожное введение его за 1 час до инъекции 5-ОТ приводит к усилению катаlepsии, вызываемой амином (рис. 3). Он усиливает также блефароптоз и угнетение двига-

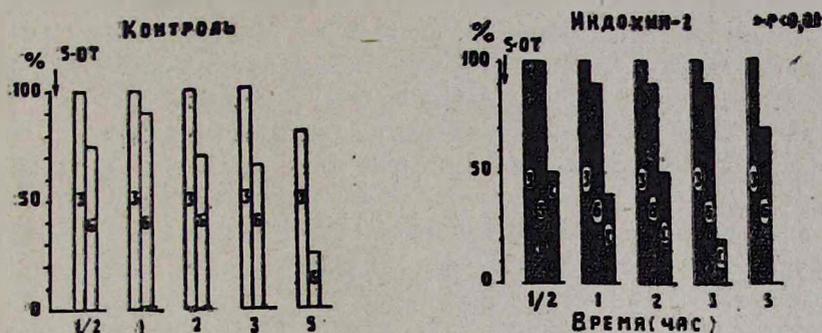


Рис. 3. Влияние индохина 2 на катаlepsию, вызываемую серотонином у мышей.

тельной активности (рис. 4). Средняя температура животных, получивших до 5-ОТ индохин 2, на 0,9—1,1° ниже температуры мышей, которым вводился только 5-ОТ. Усиление гипотермии достоверно ($P < 0,02$) в течение 5 час.

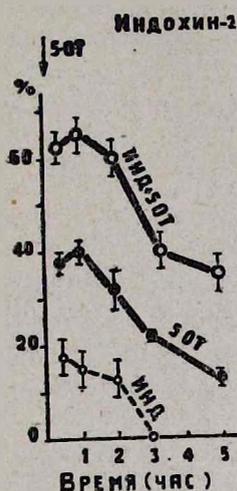


Рис. 4. Влияние индохина 2 на блефароптоз, вызываемый серотонином у мышей.

Индохин 6 в течение 30 мин достоверно ($p < 0,02$) препятствует развитию только гипотермического действия НА. Препарат не действует на центральные эффекты 5-ОТ.

Таким образом, интенсивность действия индохинолизидинов 1, 2 и 6 не зависит от пути введения. Как после системного, так и интравентрикулярного введения препаратов наблюдается комплекс симптомов, характерных для действия веществ, угнетающих центральную

нервную систему: угнетение спонтанной двигательной активности, блефароптоз, катаlepsия, гипотермия.

По способности изменять центральные эффекты НА и 5-ОТ соединения существенно отличаются друг от друга. Незамещенный индохин 1 угнетает эффекты НА, предупреждая развитие катаlepsии и гипотермии, и не оказывает видимого влияния на действие 5-ОТ. В отличие от него индохин 2, имеющий CH_3 у C_3 , существенно не изменяет эффекты НА, но потенцирует действие 5-ОТ. Индохин 6, с CH_3 группой у C_6 , обладает слабой фармакологической активностью.

В результате проведенных исследований выявлена зависимость фармакологической активности соединений от химического строения. Было показано, что наиболее эффективными являются соединения с ангулярным CH_3 радикалом [6—8]. Согласно данным Широаяна [11], хинолизиновый фрагмент в основаниях с $\text{R}=\text{H}$ при C_3 находится преимущественно в *транс* конформации. В ряду этих соединений введение CH_3 группы в положение C_3 (индохин 2) приводит к образованию двух диастереоизомеров, хинолизиновый фрагмент которых также имеет преимущественно *транс* конформацию. Возможно, именно такое строение обеспечивает наибольшую активность индохинолизидина. Введение CH_3 группы при C_6 приводит к переходу конформации в исключительно *цис* форму и к ослаблению фармакологической активности соединения. Замена ангулярного заместителя CH_3 на C_6H_5 также приводит к образованию преимущественно *цис* формы хинолизинового фрагмента и к резкому снижению активности соединений. Зависимость активности от конформации молекулы описана также для других соединений, например, для ингибиторов моноаминоксидазы [12], некоторых антигистаминных средств [13], нафтоазепинов [14].

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Миджояна АН АрмССР

Поступило 10.IV 1978 г.

ԻՆԴՈԼՈՒԻՆՈՒԼԻԶԻՆՆԵՐԻ ՖԱՐՄԱԿՈԼՈԳԻԱՅԻ ՇՈՒՐՋ: I.
ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԿԵՆՏՐՈՆԱԿԱՆ ՆԵՐՎԱՅԻՆ ՀԱՄԱԿԱՐԳՈՒՄ
ՍԵՐՈՏՈՒՆՈՎ ԵՎ ՆՈՐԱԴՐԵՆԱԼԻՆՈՎ ԳՐԳՌՎՈՂ
ՍՏՐՈՒԿՏՈՒՐԱՆԵՐԻ ՌԵԱԿՏԻՎՈՒԹՅԱՆ ՎՐԱ

Ռ. Ռ. ՍԱՖՐԱԶԲԵԿՅԱՆ, Է. Մ. ԱՐՋԱՆՈՒՆՅ, Ն. Մ. ՍՍՎԵԼԵՎԱ

Ուսումնասիրվել է օկտահիդրոինդոլոն (2,3-ա) խինոլիզինի շարքի 3 միացությունների ազդեցությունը մկների ընդհանուր վարքագծի և մարմնի ջերմաստիճանի վրա ինչպես նաև՝ այդ միացությունների ազդեցությունը կենտրոնական ներվային համակարգում սերոտոնինով և նորադրենալինով գրգռվող կառուցվածքների ռեակտիվության վրա:

Ի հայտ է բերված ֆարմակոլոգիական ակտիվության կախումը քիմիական կառուցվածքից: Առավել ակտիվ են անգուլյառ CH_3 ռադիկալով նյութերը: Զտեղսկալված ինդոլոխինոլիզինը արգելակում է նորադրենալինի էֆեկտները, չազդելով սերոտոնինի ազդեցության վրա:

Ինդոլոլինոլիզիդինը, որը C₃-ի մոտ ունի CH₃ ռադիկալ, չի ազդում նորադրենալինի էֆեկտների վրա, բայց նպաստում է սերոտոնինի ազդեցության ուժեղացմանը: C₆-ի մոտ CH₃ ռադիկալ պարունակող նյութը ունի թույլ արտահայտված ֆարմակոլոգիական ակտիվություն:

PHARMACOLOGY OF INDOLOQUINOLIZIDINES. THE INFLUENCE ON THE REACTIVITY OF SEROTONINERGIC AND NORADRENALINERGIC STRUCTURES IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

R. R. SAFRAZBEKIAN, E. M. ARZANUNTS, N. M. SAVELYEVA

The influence of three octahydroindolo (2,3-a) quinolizidines on the reactivity of serotoninergic and noradrenalinergic structures in the central nervous system has been investigated. The compounds were injected subcutaneously to mice 1 hour before the intraventricular injection of amines. The unsubstituted 12-b—methyl-octahydroindoloquinolizidine depresses the behavioural and hypothermic effects of noradrenaline. The indoloquinolizidine derivative with CH₃ group at C₃ had no influence on the noradrenaline effects, but potentiated the action of serotonin. The indoloquinolizidine derivative with a CH₃ group at C₆ exhibited a weak pharmacological activity.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Широян Ф. Р., Хажакян Л. В., Мкртчян А. Р., Терзян А. Г., Татевосян Г. Т. Арм. хим. ж., 20, 8, 649—658, 1967.
2. Широян Ф. Р., Терзян А. Г., Геворкян Ю. Л., Татевосян Г. Т. Арм. хим. ж., 21, 12, 1026—1033, 1968.
3. Патент Голландский 109.512 (1964), Chemical Abstracts, 62, 10438, 1965.
4. Патент США 3.120.538 (1964), Chemical Abstracts, 61, 5655, 1964.
5. Патент США 3.151.116 (1964), Chemical Abstracts, 61, 16080, 1964.
6. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении. 25, 2, 102—106, 1972.
7. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении. 25, 10, 45—48, 1972.
8. Сафразбекян Р. Р., Арзанунц Э. М. Биологический журнал Армении, 27, 7, 1974.
9. Haley T. J., McCormick W. C. Br. J. Pharmacol. Chemother., 12, 1, 12, 1957.
10. Simon P., Langwinsky R., Bolssler J. R. Therapie, 24, 6, 985—995, 1969.
11. Широян Ф. Р. Канд. дисс., Ереван, 1969.
12. Horn A. S., Snyder S. H. J. Pharmacol. Exp. Therap., 180, 3, 523—530, 1972.
13. Ison R. R., Franks F. M., Soh K. S. J. Pharmacol., 25, 887—894, 1973.
14. Сафразбекян Р. Р., Савельева Н. М. Биологический журнал Армении, 26, 7, 74—79, 1973.